

**BÖLÜM 1****TANIM VE GENEL BAKIŞ****BÖLÜM 1.1****ASTIM TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ****ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım; vücuttaki birçok hücre ve hücre ürününün rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik havayolu inflamasyonu ve ilişkili bronş aşırı duyarlılığı özellikle geceyarısı veya sabaha karşı hırıltılı/hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük nöbetlerine yol açar. Bu ataklar genellikle değişen derecede havayolu obstrüksiyonu ile birlikte olup, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelmektedir. Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterir.
- Astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilir. Astımın kontrol altında olduğunun en iyi klinik göstergesi, az sayıda alevlenme veya atak yaşanmasıdır.
- Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişidir.
- Astım, hasta veya toplum açısından yüksek maliyetli bir hastalıktır. Ancak hastalığın tedavi edilmemesinin maliyeti daha yüksektir.
- Astımın gelişiminde rolü olan birçok kişisel (genetik) ve çevresel faktörler tanımlanmıştır.

**TANIM**

Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hırıltılı-hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük klinik özellikleridir. Astımın başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu daralmasıdır. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik havayolu inflamasyonudur.

Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir. Havayolu inflamasyonunun yol açtığı fonksiyonel değişikliklere göre yapılan astım tanımı şöyledir:

*Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken*

*saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte.*

**ASTIM EPİDEMİYOLOJİSİ**

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nisbeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur. Bazı ülkelerde artış trendi göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Prevalans ve mortalite rakamları arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları temelde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket ve yöntemleridir. Erişkinlerdeki araştırmaların hemen tamamı ise European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketidir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 ve erişkinlerde ise %2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde olunan yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir. Ancak aksine bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hırıltılı/hışıltılı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine dayalı olabilir. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha siktir. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha siktir. Birçok araştırmada bulunan semptom

**Tablo 1.1.1.**

	Araştırma yılı (1992-1996) n=9	Araştırma yılı (1997-2004) n=8	Toplam (1992-2004) n=17	p
Sayı	2334 (1036-3792)	2593,5 (621-4345)	2334 (621-4345)	>0,10
Ortalama yaş	9,3 (8,6-10,6)	9,2 (8,5-10,9)	9,2 (8,5-10,9)	>0,10
Erkek %	49,5 (46,0-51,8)	49,8 (48,1-58,3)	49,6 (46,0-58,3)	>0,10
Kümülatif astım %	9,8 (4,0-19,8)	12,3 (6,9-26,2)	11,9 (4,0-26,2)	>0,10
Son bir yılda astım %	5,8 (5,2-8,3)	8,6 (3,4-12,2)	7,4 (3,4-12,2)	>0,10
Kümülatif hırıltı %	15,1 (8,4-26,0)	22,3 (14,8-26,2)	19,1 (8,4-26,2)	<0,10
Son bir yılda hırıltı %	6,6 (4,7-11,9)	13,3 (6,4-14,7)	10,7 (4,7-14,7)	0,009

**Tablo 1.1.2.** Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri

Şehir	Çocuk/Erişkin	Prevalans	Yıl	Yöntem	Risk faktörleri
Ankara (1)	Çocuk	Şimdiki %6,4	2002	Aberg	Süt ve et tüketimi
Adana (11)	Çocuk	Şimdiki %12,6	1997	ISAAC	Hayvan teması, toz, ailede atopi ve sık sinüzit
Afyon (22)	Çocuk	Kümülatif %7,5	2000-2001	ECRHS	Sigara içimi
Antalya (23)	Erişkin	Şimdiki %9,4	2006	ECRHS	
Bursa (24)	Çocuk	Herhangi bir zamanda hırıltı %27,5 Şimdiki hırıltı %14,8	2006	ISAAC	Erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, 2 aydan önce ek gıda başlama, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, ev içi küf, allerjik egzema varlığı, anne veya kardeşlerde atopi öyküsü, krup veya sık ÜSYE geçirmek
Diyarbakır (15)	Çocuk	Kümülatif %14,1	2001	ISAAC	Ailede atopi
Edirne (16)	Çocuk	Kümülatif %16,4- Şimdiki %5,6	1997	Aberg	Hayvan teması, ailesel atopi, erkek cinsiyet, çevresel sigara dumanı maruziyeti
Elazığ (25)	Erişkin	Dr.tanısı ile şehir %5,5 ve kırsal % 3,1	2002	ECRHS	
Eskişehir (26)	Üniv.öğr.	Astım benzeri %17	1997-1998	ECRHS	
İstanbul (20)	Çocuk		1996-1997	ISAAC	
İzmir (27)	Çocuk	Dr. tanısı %4,8	2006	ISAAC	Şehir/sahil
Manisa (28)	Erişkin	Şimdiki %1,2 kümülatif %1	2006	ECRHS	Yaş, cins, sigara, ev durumu
Samsun (29)	Çocuk	Dr.tanısı %2,3	2006	ISAAC	Şehir/sahil
Sivas (30)	Erişkin	Son 1 yıl %4,5	2003	ECRHS	Aile öyküsü
Urfa (31)	Çocuk	Dr. tanısı %1,9	2006	ISAAC	Şehir, ailede atopi ekonomik durum
Zonguldak (32)	Çocuk	Dr. tanısı %4,9	2006	ISAAC	Aile öyküsü cins, A. rinit
Ankara (33)	Erişkin	Son 1 yıl %3	1999	ECRHS	Atopi
Ankara (34)	Çocuk	Son 1 yıl 1992 %8,3 1997 %9,8 2002 %6,4 2007 %3,3	1992-2007		Anne sütü ile beslenmeme, pasif sigara dumanı maruziyeti
Edirne (35)	Çocuk	Son 1 yıl 1994 kırsal %5,2 şehir %5,8 2004 yılı kırsal %8,6 Şehir %12,1	1994-2004		Şehir yaşamı, ailesel atopi, pasif sigara içimi, anne sütü ile beslenmeme
Konya (36)	Çocuk	Son 1 yıl %11,5	2007	ISAAC	Ailesel atopi
İstanbul (37)	Çocuk	Dr. tanısı ile %11,8	2004-2005	ISAAC	Ailesel atopi, tonsillektomi, edenektomi hikayesi, fermente gıdaların tüketimi

**Tablo 1.1.3.** Çok merkezli ulusal boyutta olan araştırmalar

Roche (38)	Çocuk	Kümülatif %14,7 Şimdiki %2,8	2001	ISAAC
Parfait (39)	Çocuk	Şimdiki %13,3	2007	
Parfait (40)	Erişkin	Şimdiki %8,1	2009	
Ege bölgesi (3)	Çocuk	%6,4	2006	ISAAC

prevalansı ve astım tedavisi kullanım oranları, doktor teşhisine dayalı rakamlar ile uyuşmamaktadır. Bazı büyük metropollerimizde benzer yöntemlerle yapılan kontrol araştırmaları, prevalansın bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir (1-5). Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur.

Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken (6), yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (7-9). Türkiye’de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında, yayımlanmış bir metaanalizde hırıltı/hışıltı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür (Tablo 1.1.1) (1, 4, 5, 10-21).

Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri Tablo 1.1.2’de, ulusal düzeyde yapılanlar ise Tablo 1.1.3’de özetlenmiştir.

### Sosyal ve ekonomik maliyeti

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil işgücü kaybı (hasta ve yakınlarının) ile astıma bağlı erken ölümler de gözönüne alınmalıdır. Ülkemizde bu konuda önemli boyutta veri eksikliği vardır. Ankara’da erişkin astımlılarda yapılan prospektif bir araştırmada yıllık toplam maliyet 1467±111,8 USD olarak bulunmuştur (41). Maliyet hastalığın ağırlığı ilerledikçe, artmaktadır. Üçüncü basamak sağlık merkezlerinde astım alevlenmesi başına düşen direkt maliyetin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise atak başına ortalama maliyet 219.9 Euro olarak saptanmıştır. Maliyet hafif ataklar için 128.6 Euro, orta ataklar için 172.6 Euro, ağır ataklar için ise 308.2 Euro olarak hesaplanmıştır. Maliyet yatırılarak takip edilenlerde ve hastalığın kontrolsüz olduğu durumlarda artmaktadır (42). Ankara’da 183 çocuk astımlıda yapılan bir araştırmada yıllık toplam maliyet ortalama 991,7±73,2 USD (ortanca: 688.8 USD) olarak bulunmuştur (43). Astımlıların %67,7’sinin hafif-orta düzeyde, %63,5’inin atopik olduğu çalışmada astım şiddeti, koruyucu ilaçların kullanımı, acil servis başvurusu ve hastane yatışı maliyetle ilişkili bulunmuştur. Doğrudan maliyetlerde en büyük payı poliklinik başvuruları (%48,5) oluşturmuş, hastaneye yatış maliyeti hasta başına 955,5±16,5 USD bulunmuştur. Çocuklarda yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada ise 12 merkezden 618 astımlı çocuğun harcamalarının analizinde yıllık toplam maliyeti 1597,4±236,2 USD olarak bulunmuştur (44). Merkezler arasında önemli farklılıklar bildirilen bu çalışma-

da yıllık maliyet sık hekim ziyareti, hastane yatışı, astım şiddeti, okul günü kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Erişkin astımlıların poliklinik başvurularındaki maliyeti ve kaynaklarını araştıran bir diğer çalışmada allerji kliniğine ve öğretim üyelerine başvurularında daha yüksek maliyet bulunmuş; ayrıca tedavi süresi, astım şiddeti, hayat kalitesi ve son 6 ay içinde hekim başvurusu maliyetle ilişkili bulunmuştur (45).

### Hastalığın topluma maliyeti konusunda;

- \* Hastalık maliyeti, astımın şiddeti ve kontrol derecesi ile yakın ilişkilidir.
- \* Plansız doktor ziyareti (muayenehane, acil veya hospitalizasyon) sonuçları itibari ile düzenli tedaviden daha maliyetlidir.
- \* İşgücü ve okul günü kayıpları, eviçi korunma yöntemleri, sağlık sistemince ödenmeyen bazı cihazlar, seyahat masrafları gibi dolaylı maliyetler de yüksektir.

### KAYNAKLAR

1. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.
2. Ones U, Akcay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
3. Demir E, Tanac R, Can D, et al. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005;26:410-4.
4. Bayram I, Gunecer-Kendirli S, Yilmaz M, et al. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
5. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:87.
6. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:45-9; discussion 50-1.
7. Senthilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest* 2003;124:438-48.
8. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110:315-22.
9. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005;60:283-92.
10. Demir AU, Kalayci O, Kalyoncu AF. Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. 16th ERS Annual Congress, Munich, September 3, 2006. *Eur Respir J* 2006;28:240.

11. Kendirli GS, Altintas DU, Alparslan N, et al. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
12. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-7.
13. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Karakoca Y, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy* 1994;49:485-8.
14. Kucukoduk S, Aydin M, Cetinkaya F, et al. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:149-53.
15. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, et al. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-92.
16. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
17. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
18. Ersu R, Arman AR, Save D, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
19. Karaman O, Turkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997;52:689-90.
20. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, et al. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
21. Ones U, Sapan N, Somer A, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997;52:570-5.
22. Unlu M, Orman A, Dogan N. The prevalence of asthma among secondary school students in Afyon, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:1-6.
23. Dinmezel S, Ogus C, Erengin H, et al. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:403-9.
24. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for vizing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
25. Tug T, Acik Y. Prevalence of asthma, asthma-like and allergic symptoms in the urban and rural adult population in Eastern Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:209-11.
26. Ozdemir N, Ucgun I, Metintas S, et al. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respir Med* 2000;94:536-41.
27. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, Tezcan D. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
28. Sakar A, Yorgancioglu A, Dinc G, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:17-25.
29. Anlar FY, Sancak R, Ozturk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:635-8.
30. Akkurt I, Sumer H, Ozsahin SL, et al. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003;40:551-6.
31. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
32. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
33. Celik G, Mungan D, Bavbek S, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma* 1999;36:281-90.
34. Demir AU, Celikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children from 1992 to 2007 with incidence data. *J Asthma* 2010;47:1128-35.
35. Selcuk ZT, Demir AU, Tabakoglu E, Çağlar T. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary schoolchildren in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:711-7.
36. Güner SN, Gokturk B, Kiliç M, Özkiraz S. The prevalences of allergic diseases in rural and urban areas are similar. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:140-4.
37. Akcay A, Tamay Z, Hocaoglu AB, et al. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;19:S0301-0546(13)00196.
38. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11.
39. Kurt E, Metintas S, Başıyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Children of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Ped Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
40. Kurt E, Metintas S, Başıyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Adults of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
41. Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, Harmanci E, Misirligil Z. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
42. Bavbek S, Mungan D, Türktas H, Mısırligil Z, Gemicioğlu B; ADVISE Study Group. A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respir Med* 2011;105:541-8.
43. Beyhun NE, Cilingiroğlu N, Sekerel. The cost of childhood asthma and its determinants in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49:179-88.
44. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, et al. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey - I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:72-80.
45. Sahin B, Tatar M. Factors affecting use of resources for asthma patients. *J Med Syst* 2006;30:395-403.

## BÖLÜM 1.2

## RİSK FAKTÖRLERİ

## ANAHTAR NOKTALAR

- Astım gelişiminde, kişisel (genetik, obezite, cinsiyet) ve çevresel faktörler (allerjenler, enfeksiyonlar, mesleki duyarlaştırıcılar, sigara, ev içi ve ev dışı hava kirliliği) etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. (Tablo 1.2.1) (1).

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir (2). Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem

**Tablo 1.2.1.** Astımın ortaya çıkışı ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

**KİŞİSEL ETKENLER**

## Genetik:

Atopi

Bronş aşırı duyarlılığı

## Cinsiyet

## Obezite

**ÇEVRESEL ETKENLER**

## Allerjenler

İç ortam: Eviçi akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları

Dış ortam: Polenler ve küf mantarları

## İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler

## Mesleki duyarlaştırıcılar

Sigara: Hem aktif hem de pasif sigara içimi

Hava kirliliği: İç ve dış ortam hava kirliliği

## Diyet

kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (3)

**KİŞİSEL FAKTÖRLER****Genetik**

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır.

Astımın patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır (3,4). Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- a) Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi),
- b) Bronş aşırı cevaplılığında etkili olan genler;
- c) İnflamatuar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri);
- d) Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) (5).

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örneğin 5. kromozomun q27 bölgesinde hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (3). Bundan başka, astımda  $\beta_2$  agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir (1,6,7).

**Obezite:** Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur. Astım vücut kitle indeksi  $>30$  kg/m<sup>2</sup> olanlarda daha sıklıkla gözlenmektedir ve daha güç kontrol edilmektedir (8,9). Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırdıklarında daha düşük solunum fonksiyonlarına ve daha fazla komorbid hastalıklara sahiptir. Obesitenin astım gelişimini nasıl arttırdığı net olarak bilinmemektedir. Obesitenin genetik, hormonal ve nörojenik etkilerine ilave olarak akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına

sebepler olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak obez astımlılar düşük ekspiratuar rezerv volumüne ve artmış havayolu düz kas plastisitesine sahiptir. Ayrıca adipoz dokudan interlökin-6, tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , eotaksin ve leptin gibi çeşitli pro-inflamatuar mediatörler salgınlamaktadır (10). Leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (1,11).

**Cinsiyet:** Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur (1,11,12). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (1). Bundan başka cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (13).

### ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, hava kirliliği ve bazı allerjenler astım semptomlarına neden olmakla beraber, astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (1).

**Allerjenler:** İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen (1,14,15), astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (1). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile Aspergillus'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (1,16). Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken (17-19), diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (20). Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (18,21,22). Kedi ve köpek allerjenlerinin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (23), diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (24,25). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (1,26,27). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (28).

**İnfeksiyonlar:** İnfant döneminde, respiratuar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir (29-31). Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında vizingin devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (29). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk

döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (32,33). Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini "nonallerjik" yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1). Bu hipotezin doğruluğu araştırmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım aile büyüklüğü, doğumdaki sıralama, kreşe devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardımcı edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (1). Diğer yandan, atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (34). Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır.

**Meslek astımına neden olan faktörler:** Üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1,35,36). Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyarıcı kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (Tablo 1.2.2).

Astım endüstrilemiş ülkelerdeki en yaygın mesleksel solunum sistemi hastalığı olup (35,37), mesleksel duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık onda birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (38).

Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılığı ve hücresel) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır (39). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen "irritanların neden olduğu astım"a yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (39).

### Sigara

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (1,9). Bundan başka, tütün dumanı inhale tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (1,40). Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil, bir dizi zarara yol açmaktadır (1,31,41). Yine de annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında vizingin geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (1,42).

**Tablo 1.2.2.** Meslek astımına yol açan ajanlar

Meslek/mesleki alan	Ajan
	<b>Hayvan ve Bitkisel Proteinler</b>
Fırıncılar	Un, amilaz
Mandıracılar	Depo akarı
Deterjan üretimi	<i>Bacillus subtilis</i> enzimleri
Elektronik işçileri	Çam reçinesi
Çiftçiler	Soya tozu
Balık ürünleri imalatı	Parazitler
Gıda işleme	Kahve tozu, et işleme, koruyucu, çay, amilaz, yumurta proteinleri, pankreatik enzimler, papain
Tahıl işçileri	Depo akarları, <i>Aspergillus</i> , iç ortam bitkileri, hububat tozu
Sağlık çalışanları	Psyllium, lateks
Kanatlı Yetiştiricileri	Kanatlı akarları, dışkı, tüy
Araştırmacılar, veterinerler	Böcek, tüy, idrar proteinleri
Hızarcılar, marangozlar	Odun tozları, sedir, meşe, çınar vb)
Gemi yüklemede çalışanlar	Tahıl tozları
İpek işletmeciliği	İpek böceği güvesi ve larvası
	<b>İnorganik kimyasallar</b>
Güzellik salonu çalışanları	Persülfat
Kaplamacılar	Nikel tuzları
Rafineri işçileri	Platinum tuzları, vanadium
	<b>Organik kimyasallar</b>
Otomobil boyama	Ethanolamine, diisosiyonat
Hastane çalışanları	Dezenfektanlar (sülfatiazole, kloramin, formaldehid, glutaraldehid), lateks
İmalat	Antibiyotikler, piperazin, metidopa, salbutamol, simetidin
Sünger işleme	Formaldehyde, ethylene diamine, phthalic anhydride
Plastik endüstrisi	Toluen disiyonat, heksametil disiyonat, difenilmetil izosiyonat, ftalik anhidrit, trietilen tetramin, trimelitik anhidrit, heksametil tetramin, akrilatlar

**Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği**

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (43). Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (1,44). Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu bir çok çalışmada gözlenmiştir (1,45,46). Partiküler madde (PM) kirliliği ile prematür doğumlar, solunumsal semptomlarda artış, solunum fonksiyonlarında bozulma, akciğer yapısı ve dokusunda değişiklik ve solunumsal savunma mekanizmalarında bozukluk arasında ilişki göstermiştir. Ozon seviyelerindeki artış, azalmış akciğer fonksiyonları, kronik solunum yolu hasta-

lıklarının alevlenmesi, astım kaynaklı hastaneye yatışlar ile de ilişkili bulunmuştur (47) İç ortamdaki hava kirlleticileri (gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf, ev tozu akarları, evcil hayvan, hamamböceği ve endotoksinler) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (1,47).

**Diyet**

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda vizing ortaya çıktığını bulmuşlardır (48,49). Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı,

artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalığı artışı katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (48).

#### KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012 (update). www.ginasthma.org.
2. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:274-8.
3. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
4. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005;60:1485-92.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
6. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
7. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
8. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
9. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
10. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:35-43.
11. Guler N, Kırerler E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
12. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
13. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
14. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
15. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5:451-5.
16. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
17. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
18. Mungan D, Celik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
19. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005;33:15-9.
20. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
21. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
22. Uzel A, Capan N, Canbakan S, et al. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7.
23. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
24. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
25. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
26. Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;39:383-90.
27. Kurt E, Metintaş S, Başığit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
28. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
29. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
30. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
31. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
32. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
33. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
34. Zambreno JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1008-16.
35. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-9.
36. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.
37. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
38. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
39. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
40. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
41. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.



42. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
43. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:665-73.
44. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
45. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-9.
46. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
47. Ozturk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010, Vol:2, pp:1635.
48. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
49. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.

## BÖLÜM 1.3

## PATOGENEZ

## ANAHTAR NOKTALAR

- Hava yolunun yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı, astımın temel özelliklerindedir.

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (1,2). Bu inflamasyonun bronş aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

**Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri**

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (3). İnflamasyon pek çok hastada burun ve üst hava yollarını içeren tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik, veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın

bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

a) İnflamatuvar Hücreler: Havayolu inflamasyonunda mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler, makrofaj, doğal killer T (NKT) hücreleri, T helper 2(Th<sub>2</sub>) lenfositleri ve nötrofiller rol oynar (Tablo 1.3.1).

b) Havayolu yapısal hücreleri: İnflamatuvar hücreler dışında epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sınırları de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (Tablo 1.3.2) (1,3-11).

Mediyatörler: Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (Tablo 1.3.3) (12-17).

**Havayolundaki yapısal değişiklikler:** Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu

**Tablo 1.3.1.** Astımlı havayollarındaki inflamatuvar hücreler (1)

**Mast hücreleri:**Aktive mukozal mast hücreleri bronkokonstriktör mediatörlerin (histamin, siteinil lökotrienler, prostoglandin D2) salınımına sebep olurlar. Bu hücreler allerjenler tarafından yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile aktive edilirler. Ayrıca egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonda olduğu gibi osmatik uyarılarla da indüklenbilirler. Havayolu düz kas hücrelerinde artmış mast hücreleri hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili olabilir.

**Eozinofiller:** Havayollarında artmış sayıda bulunur, hava yolu epitel hücrelerine zarar verebilecek çeşitli proteinlerin salınımına sebep olurlar. Ayrıca büyüme faktörlerinin salınımında ve remodelingte de rol oynadığı düşünülmektedir.

**T lenfositler:** Havayollarında artmış sayıda bulunur, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi eozinofilik inflamasyonda ve B hücrelerinin Ig E üretiminde rol alan spesifik sitokinlerin salınımını sağlarlar. Th2 hücrelerindeki artış Treg hücrelerindeki azalmaya bağlı olabilir. Ayrıca yüksek oranda Th1 ve Th2 sitokinleri salınımına sebep olan NKT hücrelerinde de bir artış olabilir.

**Dendritik Hücreler:** Allerjenleri havayolu yüzeyinden alır ve lenf nodlarına göç eder. Burada Treg hücreleri ile iletişime geçerek, naif T hücrelerinden Th2 sitokinlerinin salınımını stimüle eder.

**Makrofajlar:** Havayollarında artmış sayıda bulunur, düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla allerjenler tarafından aktive edilerek inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olurlar.

**Nötrofiller:** Havayollarında, ağır astımlıların ve sigara içen astımlıların balgamlarında artmış sayıda bulunurlar. Bu hücrelerin patofizyolojik rolleri belirsizdir. Glukokortikoid tedaviye bağlı olarak da sayıları artabilir.

**Tablo 1.3.2.** Astım patogeneğinde rol oynayan havayolu yapısal hücreleri (1)

Havayolu epitel hücreleri: Astımda kemokin, lipid mediyatörler ve sitokinler gibi çeşitli inflamatuvar proteinlerin salınımını sağlar. Virüsler ve hava kirleticileri, epitel hücreleri ile etkileşim halindedir.

Havayolu düz kas hücreleri: Benzer inflamatuvar proteinlerin epitel hücrelerine salınımını sağlarlar

Endotel hücreleri: İnflamatuvar hücrelerin dolaşımından çıkıp havayolunda toplanmalarında rol oynar.

Fibroblast ve miyofibroblastlar: Havayolu remodelinginde rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirler.

Havayolu sinirleri: Kolinerjik sinirler hava yolundaki refleks tetikleyiciler vasıtasıyla aktive olabilir, bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonuna sebep olabilir. Nörotrofinler gibi inflamatuvar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflamatuvar nöropeptitlerin salınımına sebep olabilir.

**Tablo 1.3.3.** Astımda anahtar mediyatörler (1)

Kemokinler: Havayolu epitel hücreleri tarafından salınırlar, inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünde rol alırlar.

Sisteinil-Lökotrienler: Mast hücreleri ve eozinofillerden salınan proinflamatuvar ve potent bronkokonstriktör mediyatörlerdir.

Sitokinler: Astımda inflamatuvar yanıtı oluştururlar ve hastalık şiddetini belirlerler. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ; inflamasyonda, GM-CSF; eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında, IL-5; eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4; Th<sub>2</sub> farklılaşmasında, IL-13; IgE oluşumunda gerekli sitokinlerdir.

Histamin: Mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstriksiyon ve inflamasyona katkıda bulunur.

Nitrik Oksit (NO): Potent bir vazodilatatördür. Havayolu epitel hücrelerindeki nitrik oksit sentazın aktivasyonu ile üretilir.

Prostaglandin D2: Mast hücrelerinden salınan bir bronkokonstriktördür. Th<sub>2</sub> hücrelerinin havayoluna göçünde rol oynar.

**Tablo 1.3.4.** Havayolundaki yapısal değişiklikler (1)

Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membran altında toplanması ile subepitelyal fibrozis meydana gelir.

Hiperplazi ve hipertrofi sonucu havayolu düz kas hücreleri artar ve havayolu duvarı kalınlaşmasına katkıda bulunur. Bu hastalık ağırlığı ile ilişkilidir. Büyüme faktörleri gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı sonucu meydana gelir.

Havayolu duvarındaki kan damarları vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri sonucu proliferer olur ve havayolu duvarı kalınlaşmasına katkıda bulunur.

Goblet hücreleri ve submukozal bezlerin artışına bağlı olarak mukus sekresyonu artar.

remodelling olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (18,19). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak irreverzibl darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (Şekil 1.3.1, Tablo 1.3.4) (20,21).

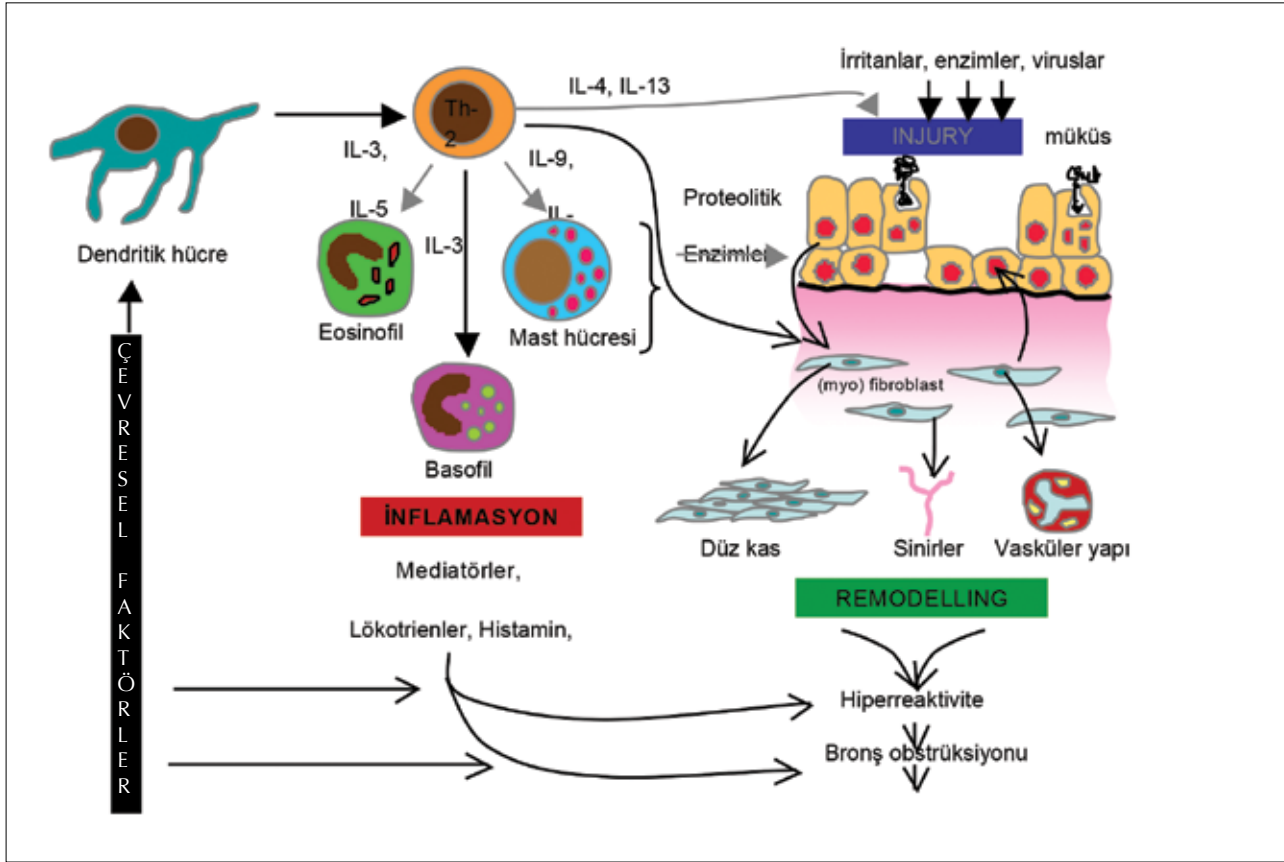
### Fizyopatoloji

*Hava yolu daralması* semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, remodelling bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır.

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan *hava yolu aşırı duyarlılığı* astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız

olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkilili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (21-23):

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu
2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.
3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya



Şekil 1.3.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu remodelling

çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da artırır.

4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronko-konstriksiyona yol açar.

#### KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012 (update). www.ginasthma.org
2. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. N Engl J Med 2001;344:350-62.
3. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
4. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? Eur Respir J 2000;15:961-8.
5. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol 2004;114:58-65.
6. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. Trends Immunol 2004;25:477-82.
7. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:450-63.
8. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006;354:1117-29.
9. Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcıoğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax 2001;56:25-9.
10. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. Curr Opin Immunol 2004;16:702-8.
11. Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, Gurbuz L, Bavbek S, Acican T. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. Allergol Immunopathol 1994;22:204-8.
12. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:1622-8.
13. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:667-83.
14. Lefl AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. Annu Rev Med 2001;52:1-14.
15. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol Rev 2004;84:731-65.
16. Türkteş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, et al. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. J Asthma 2003;4:425-30.
17. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, et al. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. Biochemistry 2004;69:462-7.
18. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, et al. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. J Asthma 2003;40:887-93.
19. James A. Airway remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:1-6.
20. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. Chest 2003;123:417-22.
21. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 2004;114:2-17.
22. Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:980-1.
23. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003;123:356-62.